

ANA MARGARIDA FIALHO DA SILVA AMBRÓSIO

**PROTETORES SOLARES E O PAPEL DOS
ANTIOXIDANTES NA SUA CONSTITUIÇÃO**

Orientador: Professora Doutora Tânia Santos de Almeida

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2019

ANA MARGARIDA FIALHO DA SILVA AMBRÓSIO

**PROTETORES SOLARES E O PAPEL DOS
ANTIOXIDANTES NA SUA CONSTITUIÇÃO**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, no dia 23 de julho de 2019, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº: 112/2019, de 18 de Abril de 2019 com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Professora Doutora Marisa Nicolai

Orientadora: Professora Doutora Tânia Santos de Almeida

Vogais: Professora Doutora Ana Mirco

Professora Doutora Maria Dulce Várzea

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2019

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à minha família, em especial aos meus pais e aos meus dois irmãos, por toda a confiança que depositaram em mim desde o início e que me fizeram ser capaz de seguir este percurso e chegar até ao fim. Obrigada por tudo.

Ao Martim, uma pessoa muito especial na minha vida, retribuo o orgulho, a amizade e o amor e agradeço o apoio e a compreensão em todos os momentos, principalmente os de maior stress. Obrigada por tornares tudo mais simples.

À Professora Doutora Tânia Almeida, como orientadora desta dissertação de mestrado, agradeço a partilha deste tema, que me interessou desde o primeiro instante e agradeço também toda a disponibilidade e conhecimento partilhado para a concretização deste trabalho.

Aos meus queridos amigos, Mafalda Almeida, Naimo Nangy, Rafaela Nogueira, Margarida Luz, Leonor Fonseca, Inês Peixoto, Rafael Hartmann e Margarida Murteira que tive o enorme prazer de conhecer nesta universidade e que se tornaram pessoas muito especiais na minha vida, agradeço a amizade, o companheirismo e a partilha ao longo destes anos. Todas as memórias desta história foram vocês que as construíram e eu nunca me esquecerei de nenhuma delas.

Por fim, agradeço aos meus amigos de sempre, que me acompanham há muitos anos e com quem partilho todos os momentos da minha vida.

A todos, obrigada.

Resumo

Atualmente o tema fotoproteção tem sido alvo de debate na área farmacêutica e na área cosmética, tendo em conta a crescente preocupação com os efeitos agudos e crónicos desencadeados pela exposição prolongada e desprotegida à radiação ultravioleta (UV).

Neste contexto o uso de fotoproteção tópica, mais precisamente o uso de filtros solares, assume um papel fundamental na manutenção da saúde da pele. Com o intuito de aumentar a eficácia da ação fotoprotetora destes produtos, bem como a sua segurança e estabilidade, verifica-se a pesquisa constante de novos ingredientes com propriedades de interesse para o desenvolvimento deste tipo de formulações, tais como compostos com atividade antioxidante.

Assim, no presente trabalho pretendeu-se compreender não só a relevância da proteção solar, mas também entender qual a pertinência do crescente interesse em incorporar antioxidantes em formulações solares. Nomeadamente, no que diz respeito à sua utilização na prevenção do fotoenvelhecimento e do cancro de pele, bem como para prevenir a degradação das formulações e dos seus ingredientes ativos, garantindo assim uma maior estabilidade, segurança e eficácia do protetor solar.

No âmbito deste estudo, analisou-se ainda quais os antioxidantes mais utilizados nos protetores solares comercializados a nível nacional e qual o perfil geral do consumidor que procura este tipo de produtos.

Palavras-chave: radiação UV; fotoproteção; filtros solares; antioxidantes; fotoenvelhecimento; cancro de pele.

Abstract

Currently, the photoprotection theme has been the subject of debate in the pharmaceutical and cosmetic areas, considering the worsening of concerns about the chronic effects triggered by prolonged and unprotected exposure to ultraviolet (UV) radiation.

In the context of topical photoprotection, the use of sunscreen filters, play a key role in maintaining the skin health. In order to increase the effectiveness of the photoprotective products as well as their safety and stability, there is a constant of new ingredients with properties of interest for the development of this type of formulations, such as the compound with antioxidant activity. In the context of topical photoprotection, use the sunscreen paper, play a key role in maintaining the health of the skin. In order to increase the effectiveness of the photoprotective products as well as their safety and stability, there is a constant of new ingredients with properties of interest for the development of this type of formulations, such as the compound with antioxidant activity.

In the present work it was also intended to understand not only the relevance of sun protection, but also to understand the pertinence of the growing interest in incorporating antioxidants into solar formulations. Particularly, with regard to its use in the prevention of photoaging and skin cancer, as well as to prevent degradation of the formulations and their active ingredients, thus ensuring greater stability, safety and efficacy of the sunscreens.

In the scope of this study, it was also analyzed which antioxidants are most used in sunscreens sold nationally and what is the general profile of the consumer looking for this type of products.

Key-words: UV radiation; photoprotection; sunscreen filters; antioxidants; photoaging; skin cancer.

Abreviaturas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AP-1 – Proteína ativadora-1

A/O – Água em óleo

BCC – Carcinoma das células basais

BHT – Hidroxitolueno butilado

CEN – European Committee for Standardization

CFC - Clorofluorcarbonetos

COLIPA – European Cosmetic and Perfumery Association

DCP – Denominação da categoria de proteção

DEM – Dose eritematogénica mínima

DGS – Direção Geral da Saúde

DMP – Dose mínima pigmentária

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FDA – Food and Drug Administration

FPU – Fator de proteção UV

FP-UVA – Fator de proteção UVA

IV - Infravermelho

MMP – Metaloproteinases de matriz

NLC – Transportadores lipídicos nanoestruturados

nm – Nanómetro

O/A – Óleo em água

PABA – Ácido p-amino benzóico

PDD – Persistent pigment darkening

SCC – Carcinoma das células escamosas

SOD – Superóxido dismutase

SPF – *Sun Protection Factor* (Fator de proteção solar)

TIMP – Inibidores teciduais das metaloproteinases de matriz

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

UVC – Ultravioleta C

Índice

ÍNDICE DE TABELAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
1 INTRODUÇÃO	1
2 A RADIAÇÃO SOLAR	2
3 EFEITOS DA EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO SOLAR	4
3.1 EFEITOS BENÉFICOS DA RADIAÇÃO SOLAR	5
3.2 EFEITOS NOCIVOS DA RADIAÇÃO SOLAR	6
4 A DEFESA NATURAL DA PELE CONTRA A RADIAÇÃO SOLAR	9
5 A FOTOPROTEÇÃO	11
5.1 FOTOPROTEÇÃO EXTERNA	11
5.2 FOTOPROTEÇÃO TÓPICA: PROTETORES SOLARES	12
6 FORMULAÇÃO DOS PROTETORES SOLARES	15
7 FILTROS SOLARES	17
7.1 FILTROS FÍSICOS	17
7.2 FILTROS QUÍMICOS	19
8 EFICÁCIA DO FILTRO SOLAR	21
8.1 DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR IN VIVO	22
8.2 DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO UVA E DO COMPRIMENTO DE ONDA CRÍTICO	23
9 INCORPORAÇÃO DE ANTIOXIDANTES EM PROTETORES SOLARES	25
10 ANTIOXIDANTES UTILIZADOS NOS PROTETORES SOLARES MAIS COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL	31
11 CONCLUSÃO	41

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação dos fotótipos de pele proposta por Fitzpatrick, adaptado de (Mota, 2006).	5
Tabela 2: Designação de categoria de proteção (DCP), presente na rotulagem dos protetores solares, relativa à proteção oferecida pelo produto contra a radiação UVB, adaptado da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2012).	22
Tabela 3: Identificação dos compostos antioxidantes utilizados nas formulações solares das marcas Avène, Bioderma, Piz Buin, Uriage, Isdin, La Roche Posay, Nivea e Garnier.	31-34
Tabela 4: Identificação dos compostos antioxidantes utilizados nas formulações solares de duas das marcas mais comercializadas em grandes superfícies comerciais: Nivea e Garnier.	35

Índice de Figuras

Figura 1 – Penetração das radiações UVA e UVB nas diferentes camadas da pele, adaptado de (Ortiz et al., 2014). 4

Figura 2 - Mecanismo de ação dos filtros solares físicos, adaptado de (Manaia et al., 2013). 19

1 Introdução

A Radiação Solar é a principal responsável pelo desenvolvimento de efeitos agudos e crónicos na pele, destacando-se o fotoenvelhecimento e o cancro de pele, sendo estes potenciados por uma exposição excessiva e inadequada (Araujo & Souza, 2008).

Apesar do nosso organismo apresentar mecanismos naturais de defesa contra os efeitos desencadeados pela radiação UV, estes não são suficientes quando se verifica uma exposição exagerada, pelo que continua a ser essencial a associação de outras formas de proteção, como a fotoproteção externa e a utilização do protetor solar (Stiefel & Schwack, 2015).

O desenvolvimento científico e, por conseguinte, o conhecimento e divulgação dos efeitos nocivos da exposição à radiação UV, despertou o interesse da comunidade geral para os diversos perigos associados, revelando um aumento da consciencialização por parte da população relativamente à necessidade de adoção de medidas preventivas, tornando assim a fotoproteção uma realidade indiscutível (Milesi & Guterres, 2002).

Atualmente o grande desafio na área da fotoproteção consiste em desenvolver formulações solares cada vez mais seguras e eficazes, recorrendo à incorporação de novos ingredientes ativos com diferentes funcionalidades, que apresentem relevância científica e potencial de inovação. Desta forma, a incorporação de compostos com propriedades antioxidantes tem vindo a ser um elemento relevante em estudo, uma vez que estes compostos apresentam uma atividade promissora no controlo do stress oxidativo, através da redução e eliminação das espécies reativas de oxigénio, suprimindo assim o dano oxidativo na pele (Lim et al., 2017).

Assim, a incorporação de antioxidantes nas formulações solares constitui uma estratégia na diminuição dos efeitos desencadeados pela radiação UV, bem como na prevenção de qualquer processo oxidativo da formulação e do(s) filtro(s) solar(es).

Desta forma, é por isso essencial conhecer melhor alguns dos antioxidantes mais eficazes e quais as suas diferentes funcionalidades, a fim de atingir um elevado nível de qualidade, eficácia, estabilidade e segurança do produto final (Wang et al., 2010).

Por fim, no âmbito desta dissertação pretendeu-se ainda compreender, de que forma a incorporação de antioxidantes em protetores solares pode constituir uma vantagem na área da fotoproteção e procurar compreender quais os antioxidantes mais utilizados atualmente nos produtos das gamas solares das marcas mais comercializadas em Portugal.

2 A Radiação Solar

A radiação solar é composta por um espectro contínuo de radiação eletromagnética, formado predominantemente por radiação UV, luz visível e radiação infravermelha (IV). Esta divisão é determinada de acordo com o respetivo comprimento de onda, pelo que a radiação UV apresenta um comprimento de onda compreendido entre 100 a 400 nm, a luz visível entre 400 a 780 nm e por fim a radiação IV apresenta um comprimento de onda superior a 780 nm (Balogh et al., 2011).

A presença destas radiações é identificada pelo nosso organismo de diferentes formas, sendo que a radiação IV é recebida sob a forma de calor, a luz visível identificada através das diferentes cores detetadas pelo nosso sistema ótico e por sua vez a radiação UV encontra-se associada a alterações fotoquímicas (Flor et al., 2007).

A radiação UV destaca-se pelos seus efeitos prejudiciais ao organismo, principalmente ao nível da pele. Divide-se em radiação ultravioleta A (UVA) com comprimento de onda entre 320 nm a 400 nm, ultravioleta B (UVB) com comprimento de onda entre 290 nm e 320 nm e ultravioleta C (UVC) com comprimento de onda entre 100 nm e 290 nm (Balogh et al., 2011).

Uma vez que o comprimento de onda é proporcional à capacidade de penetração da radiação e inversamente proporcional à capacidade energética da mesma, é possível concluir que a radiação UVA é pouco absorvida na atmosfera pelo que apresenta uma elevada capacidade de penetração da pele. Desta forma a sua penetração profunda, através da pele, permite atingir a derme (Melo & Ribeiro, 2015). É responsável pela pigmentação cutânea, promovendo o escurecimento da pele ou bronzado e encontra-se associada a lesões cumulativas nos constituintes estruturais da pele, como o colagénio e a elastina, resultando no envelhecimento cutâneo precoce ou fotoenvelhecimento. Encontra-se dividida em radiação UVA-I e UVA-II, com

comprimentos de onda compreendidos entre 340 nm a 400 nm e 320 nm a 340 nm respetivamente, o que define que a radiação UVA-I é a mais penetrante (Surman et al., 2009).

No que diz respeito à radiação UVB esta fica retida na atmosfera, pelo que apresenta uma menor capacidade de penetração da pele, atingindo maioritariamente a epiderme. É maioritariamente responsável pela formação de eritema ou queimadura solar, lesões ao nível do DNA e ainda supressão da resposta imune (imunossupressão) (Flor et al., 2007).

Por fim, a radiação UVC é definida por um menor comprimento de onda associado a uma elevada energia, características que a tornam extremamente lesiva ao organismo. É absorvida na sua maioria, pela camada do ozono que constitui uma barreira de defesa natural, uma vez que o ozono tem a capacidade de absorver as radiações e impedir que estas atravessem a atmosfera e que por sua vez penetrem na pele (Araujo & Souza, 2008).

Ao longo do tempo e como resultado excessivo da utilização de substâncias como os clorofluorcarbonetos (CFC), verifica-se uma destruição da camada do ozono, que tem vindo a acentuar-se cada vez mais e que atualmente constitui um grave problema de saúde pública. Isto porque a destruição da camada do ozono, faz com que esta deixe de ser tão eficaz na retenção das radiações, aumentando assim a incidência das mesmas na superfície da Terra e consequentemente a sua penetração na pele (Nascimento et al., 2009; Melo & Ribeiro, 2015).

Como a profundidade da penetração da radiação UV na pele depende do comprimento de onda da radiação, quanto maior for o comprimento de onda, maior será a profundidade atingida na pele e consequentemente a gravidade dos efeitos provocados (Tran et al., 2008; Ortiz et al., 2014).

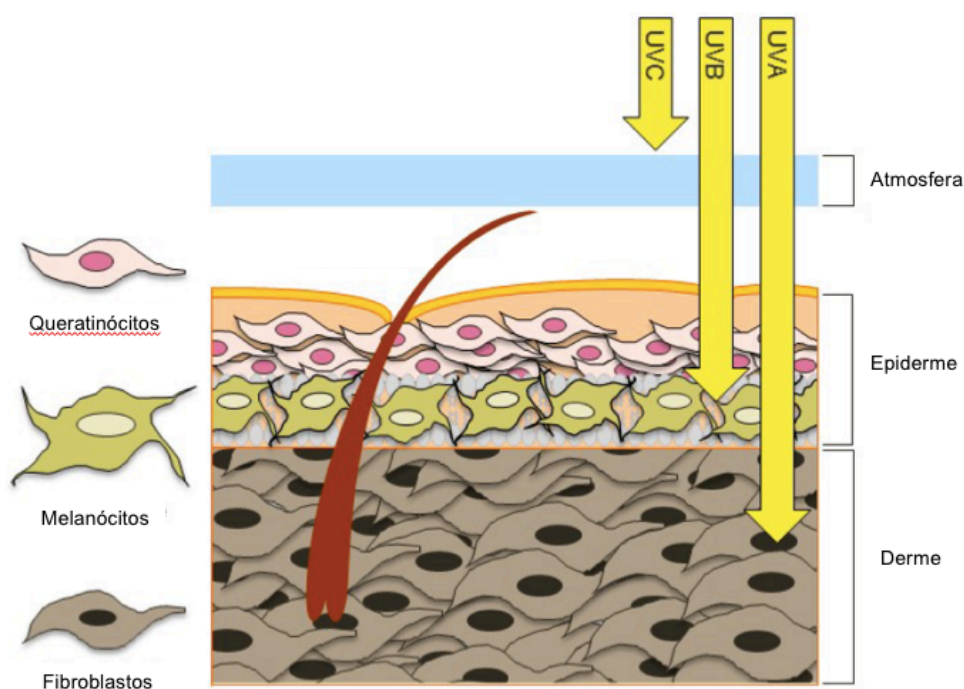


Figura 1: Penetração das radiações UVA e UVB nas diferentes camadas da pele, adaptado de (Ortiz et al., 2014).

3 Efeitos da Exposição à Radiação Solar

A radiação solar é indispensável para o bom funcionamento do organismo e os seus efeitos dependem de vários fatores como as características individuais da pele, a intensidade da radiação, bem como a frequência e duração da exposição, que por sua vez dependem da localização geográfica, estação do ano, período do dia e ainda da própria atmosfera (Flor et al., 2007; Ortiz et al., 2014).

Uma vez que a sensibilidade da pele e o seu grau de proteção natural vão determinar os efeitos da exposição à radiação, torna-se essencial classificar os diferentes tipos de pele, através do fototipo, a fim de definir a necessidade de proteção da pele, de acordo com as suas características (Ortiz et al., 2014). Em 1976 Fitzpatrick descreveu 6 fototipos de pele diferentes, determinados com base na facilidade de queimadura solar e de bronzeamento após exposição solar, conforme apresentado da tabela 1:

Tabela 1: Classificação dos fotótipos de pele proposta por Fitzpatrick, (adaptado de Mota, 2006).

Fototipo	Características da pele
I	Queima facilmente; nunca bronzeia
II	Queima facilmente; bronzeia dificilmente
III	Queima moderadamente; bronzeia gradualmente
IV	Queima minimamente; bronzeia facilmente
V	Queima raramente; bronzeia facilmente
VI	Nunca queima; pele hiperpigmentada

No decorrer da exposição solar verifica-se, no tecido cutâneo, que a radiação é transmitida pelas sucessivas camadas celulares da pele e posteriormente absorvida pelas moléculas cromóforas presentes nas mesmas. Assim a absorção da radiação pela pele desencadeia um conjunto de reações responsáveis pelos efeitos benéficos e malignos associados à exposição solar (Svobodova et al., 2006; Balogh et al., 2011).

3.1 Efeitos Benéficos da Radiação Solar

A exposição moderada à radiação UV apresenta efeitos benéficos para a saúde mental e física do ser humano. Destes efeitos destaca-se a estimulação da síntese da vitamina D (colecalciferol), que apresenta um papel fundamental no metabolismo ósseo, por contribuir para a absorção de cálcio e fósforo, regulando as suas concentrações no sangue. O défice de vitamina D está associado ao desenvolvimento de raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos, caracterizados por fraqueza óssea. A vitamina D também apresenta atividade no funcionamento do sistema imunitário, sendo a exposição à radiação solar utilizada como fototerapia no tratamento de patologias cutâneas como o vitiligo e a psoríase (Balogh et al., 2011).

Uma vez que a maioria da vitamina D é obtida a partir da síntese endógena, iniciada na pele através da absorção da radiação UV, é importante referir que para produzir o efeito benéfico desejado, é apenas necessário e recomendado um período mínimo de

exposição solar para desta forma evitar os efeitos nocivos que advêm de uma exposição em excesso (Tofetti & Oliveira, 2006).

Assim, é relevante salientar que apesar dos efeitos benéficos associados à exposição à radiação solar, continua a ser fundamental a utilização de proteção adequada, uma vez que a radiação solar continua a ser a principal responsável por provocar danos no organismo.

3.2 Efeitos Nocivos da Radiação Solar

Ao longo da vida a nossa pele está sujeita a lesões geradas pela exposição excessiva e inadequada à radiação solar. Esta exposição pode originar o desenvolvimento de efeitos cutâneos agudos e crónicos, uns com maior gravidade do que outros, sendo os mais evidentes o eritema solar, o bronzado, a imunossupressão, o fotoenvelhecimento e o cancro de pele (Ortiz et al., 2014).

Estes efeitos resultam de processos fotobiológicos no tecido cutâneo, provocados essencialmente pelas radiações UVA e UVB que, devido à sua elevada capacidade de penetração através da pele, conseguem atingir a epiderme e a derme (Svobodova et al., 2006; Dupont et al., 2013).

Como resposta aguda da pele à absorção da radiação UVB verifica-se o aparecimento do eritema solar, também designado por queimadura solar, que consiste numa reação inflamatória da pele caracterizada por rubor e aumento da temperatura, devido à vasodilatação e consequente aumento do volume de sangue, e ainda edema e sensibilidade cutânea, levando assim à lesão da célula e do tecido. A formação de eritema solar e a sua gravidade dependem da intensidade da radiação UV e duração da exposição bem como do tipo de pele, uma vez que cada indivíduo apresenta uma sensibilidade e tolerância diferentes à radiação solar (Lopes et al., 2013; Melo & Ribeiro, 2015).

A radiação UVA é responsável por induzir a pigmentação imediata da pele, através do escurecimento da melanina devido à foto-oxidação de pigmentos existentes nas células da epiderme, promovendo assim o bronzado. Por outro lado, a radiação UVB é responsável por induzir a pigmentação tardia da pele, devido à estimulação da produção de melanina nos melanócitos (Melo & Ribeiro, 2015).

Também se verificam danos a longo prazo com efeitos cumulativos da exposição solar prolongada, como o envelhecimento cutâneo precoce ou fotoenvelhecimento. A radiação UVA devido à sua elevada capacidade de penetração através da derme, é responsável pelo fotoenvelhecimento, que se manifesta como um efeito crónico da superexposição solar e resulta de um processo biológico caracterizado por alterações celulares, que conduzem à diminuição progressiva da homeostase, senescência e morte celular (Balogh et al., 2011; Vieira et al., 2011).

O fotoenvelhecimento consiste num processo degenerativo da pele, onde se verifica uma alteração da atividade dos fibroblastos, pelo que ocorre a diminuição da síntese de colagénio, elastina e proteoglicanos, que asseguram a resistência, elasticidade e hidratação da pele. Estas alterações conduzem à manifestação de um fenótipo caracterizado pelo aparecimento de rugas, perda de elasticidade/flacidez, desidratação, alteração da textura e pigmentação irregular (Vieira et al., 2011).

Histologicamente, o fotoenvelhecimento está associado a uma atrofia profunda no tecido conjuntivo dérmico. Na senescência dos fibroblastos, verifica-se o aumento da expressão das metaloproteinases de matriz (MMP) e a diminuição da expressão dos inibidores teciduais das MMP (TIMP). As MMP apresentam a capacidade de degradar as proteínas da matriz extracelular e em condições normais é possível controlar a sua expressão através dos TIMPs, contudo a exposição à radiação UV induz a ativação do fator de transcrição proteína ativadora-1 (AP-1), maioritariamente responsável por regular a atividade das MMP, verificando-se um aumento desta e consequente degradação da matriz extracelular. A expressão das MMP está assim associada a reações inflamatórias na pele, fotoenvelhecimento e cancro de pele (Pillai et al., 2005).

O cancro de pele surge então como resultado de uma exposição crónica à radiação UV, que induz danos diretos e indiretos no DNA, gerando mutações que interagem com o processo de reparação do DNA, levando ao desenvolvimento de células malignas (Beissert & Loser, 2008). Este manifesta-se como melanoma ou não-melanoma. O melanoma representa apenas uma pequena percentagem dos cancros de pele, porém é responsável pelo maior número de mortes. Por outro lado, o não-melanoma constitui o tipo de cancro de pele mais comum e divide-se em carcinoma das células basais (BCC) e carcinoma das células escamosas (SCC) (Linares et al., 2015; Watson et al., 2016).

Após cada exposição solar sucessiva verifica-se a acumulação de danos causados pela radiação UV, que se podem traduzir em efeitos lesivos para a pele e que, geralmente, se manifestam tardiamente. No entanto, a pele apresenta mecanismos naturais de defesa, que lhe conferem alguma proteção contra a radiação UV e que permitem controlar e combater algumas destas lesões.

4 A defesa natural da pele contra a radiação solar

A pele encontra-se em constante exposição à radiação solar e por isso apresenta diferentes mecanismos de proteção contra os efeitos agudos e crónicos desencadeados por esta, porém a proteção só é eficaz quando se verifica uma exposição limitada, ou seja, de curta duração. Se se verificar uma exposição exagerada, então os mecanismos fisiológicos tornam-se insuficientes para controlar e combater estes efeitos. O sistema de proteção contra a radiação UV inclui o espessamento do estrato córneo, a pigmentação cutânea, a formação do ácido urocánico, os mecanismos de reparação do DNA e a ativação de antioxidantes endógenos (Skotarczak et al., 2015; Stiefel & Schwack, 2015).

O estrato córneo é a primeira barreira de defesa da pele. A incidência da radiação UV na pele provoca uma alteração na estrutura da epiderme, promovendo a proliferação das células epidérmicas, levando assim ao espessamento do estrato córneo. Este processo resulta num mecanismo fisiológico de proteção da pele, uma vez que dificulta a penetração da radiação UV, impedindo que esta chegue às camadas mais profundas da pele, onde poderia provocar danos irreversíveis (Stiefel & Schwack, 2015).

A pigmentação cutânea ocorre pelo aumento da produção de melanina nos melanócitos, como resposta à incidência da radiação UV sobre a pele. A pigmentação imediata é desencadeada sobretudo pela radiação UVA e surge pouco tempo após o início da exposição à radiação e apresenta curta duração. Este tipo de pigmentação cutânea resulta da redistribuição e foto-oxidação dos pigmentos de melanina pré-existentes na epiderme. Por sua vez, a pigmentação tardia é desencadeada pela radiação UVB e surge algum tempo após o início da exposição solar e apresenta longa duração. Neste tipo de pigmentação verifica-se a estimulação dos melanócitos e o aumento do tamanho e quantidade dos melanossomas. Assim a melanina atua como um agente dispersante e um filtro absorvente da radiação UV, reduzindo a sua penetração através da pele (Skotarczak et al., 2015).

O ácido urocánico encontra-se presente no estrato córneo e tem a capacidade de absorver a radiação UVB, através da conversão da sua forma “*trans*” na forma isomérica “*cis*” (isomerização). Por sua vez, ocorre a acumulação do isómero “*cis*” no estrato córneo e posterior excreção através do suor, representando uma via de dispersão de

energia (Barresi et al., 2011). Todavia a forma “*cis*” da ácido urocánico demonstra ter um potente efeito imunossupressor, através da formação de espécies reativas de oxigénio, gerando danos oxidativos ao nível do DNA (Gibbs & Norval, 2011).

Todas as células apresentam mecanismos de reparação do DNA capazes de prevenir e/ou reparar os danos diretos e indiretos desencadeados pelas radiações UVB e UVA respetivamente (Balogh et al., 2011).

Como referido anteriormente, estes mecanismos de defesa, só são eficazes em condições controláveis de exposição à radiação solar, pelo que a quantidade de lesões geradas no DNA é proporcional à quantidade de radiação UV que atinge a pele. Deste modo, quando ocorre uma exposição sucessiva do organismo à radiação UV, os sistemas de reparação do DNA tornam-se ineficazes, conduzindo à acumulação de mutações por parte das células e consequente comprometimento da viabilidade e integridade celular, podendo originar cancro de pele (Rastogi et al., 2010).

Por último, o organismo possui um mecanismo defesa antioxidante endógeno, capaz de reduzir e inativar as espécies reativas de oxigénio, responsáveis por produzir danos oxidativos. O sistema antioxidante endógeno é maioritariamente representado pelo sistema enzimático, constituído pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase e catalase e, em menor atividade, pelo sistema não enzimático, constituído pelas vitaminas C e E, coenzima Q10 e ainda carotenoides. Contudo este sistema antioxidante é limitado, sendo rapidamente esgotado na presença de elevadas quantidades de radiação UV (Hirata et al., 2004).

Tendo em consideração a limitação dos mecanismos naturais de proteção da própria pele, torna-se evidente a necessidade de utilização de fotoproteção, a fim de prevenir o desenvolvimento de danos irreversíveis.

5 A Fotoproteção

A exposição solar constante e prolongada constitui o fator ambiental mais importante no desenvolvimento do envelhecimento cutâneo precoce e do cancro de pele, pelo que a fotoproteção tornou-se uma realidade indiscutível (Flor et al., 2007; Sureda et al., 2018).

Atualmente são recomendadas medidas preventivas direcionadas a reduzir o tempo de exposição solar, como evitar a exposição nos períodos em que a intensidade da radiação UV é mais elevada e utilizar proteção adequada, a fim de prevenir o desenvolvimento de lesões associadas à radiação UV (Gabrijelcic et al., 2009). Estas medidas profiláticas combinam a fotoproteção externa com a utilização de fotoproteção tópica (Melo & Ribeiro, 2015).

5.1 Fotoproteção externa

A utilização de vestuário, chapéu e óculos de sol representam abordagens facilmente disponíveis e eficazes na defesa do organismo contra a radiação UV (Gabrijelcic et al., 2009). O vestuário permite absorver ou refletir a radiação UV proporcionando alguma proteção, porém alguns fatores como a cor, textura, rigidez e humidade do tecido, influenciam a capacidade de fotoproteção dos mesmos. Assim os tecidos de cor escura, com elevada textura e rigidez, apresentam maior capacidade de absorção da radiação UV pelo que são considerados os mais eficazes na fotoproteção.

Relativamente à humidade, o tecido seco apresenta maior proteção em comparação com o tecido húmido, uma vez que a presença de água diminui a capacidade de absorção da radiação UV (Balogh et al., 2011).

O grau de proteção fornecido pelo vestuário é quantificado pelo Fator de Proteção UV (FPU), semelhante ao Fator de Proteção Solar (SPF) aplicado aos protetores solares. Este fator avalia a transmissão da radiação UV através dos tecidos e segundo o *European Committee for Standardization* (CEN) o valor de FPU deve ser superior a 40 e a taxa de transmissão da radiação UVA inferior a 5%, para que o tecido apresente uma ação fotoprotetora adequada (Gambichler et al., 2006).

Atualmente existem tecidos específicos que conferem proteção combinada contra a radiação UVA e UVB, através da incorporação de compostos com propriedades de absorção para este tipo de radiação, bloqueando a sua passagem através da pele (Balogh et al., 2011).

Além do vestuário, a utilização de óculos de sol durante a exposição solar também contribui para uma fotoproteção eficaz, protegendo os olhos dos danos provocados pela radiação UV. Assim os óculos de sol devem ter lentes de coloração cinzenta ou neutra com proteção lateral para proteger toda a área da visão e ainda boa qualidade ótica para conforto visual. Devem também ter a capacidade de bloquear as radiações UV sem interferir com a transmissão da luz visível (Melo & Ribeiro, 2015). No entanto, para uma maior eficácia na proteção, todas estas medidas devem ser utilizadas em combinação com a fotoproteção tópica, mais precisamente com a aplicação de protetores solares.

5.2 Fotoproteção tópica: Protetores Solares

A crescente preocupação sobre os efeitos nocivos associados à exposição solar conduziu ao desenvolvimento de formulações tópicas apropriadas, constituídas por moléculas (filtros solares) capazes de refletir e/ou absorver a radiação UV, minimizando os seus efeitos (Araujo & Souza, 2008; Lopes et al., 2013). Assim a utilização de protetores solares constitui a primeira abordagem na defesa contra a radiação solar, sendo que estabelece uma barreira física entre a pele e o sol prevenindo o desenvolvimento de lesões (Svobodova et al., 2006).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a definição de protetor solar é “qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contacto com a pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação solar UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação” (ANVISA, 2012). O primeiro filtro solar surgiu em 1928 nos Estados Unidos, com uma emulsão constituída por dois filtros solares, o salicilato de benzilo e o cinamato de benzilo, capazes de absorver a energia da radiação UV (Schalka & Reis, 2011).

Posteriormente, durante a segunda guerra mundial, foi desenvolvido o ácido *p*-amino benzoico (PABA), que revelou uma enorme contribuição na área da fotoproteção, sendo o primeiro filtro solar patenteado. O PABA foi comercializado como sendo eficaz na prevenção do eritema solar ou queimadura solar, provocado essencialmente pela

radiação UVB. Em geral, os primeiros protetores solares apresentavam eficácia apenas contra a radiação UVB, permitindo a penetração da radiação UVA através da pele (Balogh et al., 2011; Schalka & Reis, 2011).

Com o avanço do desenvolvimento científico e consequente conhecimento relativamente aos danos provocados pela radiação UV, tornou-se evidente que para além da proteção contra a radiação UVB, os protetores solares deviam também ser capazes de proteger a pele contra as agressões causadas pela radiação UVA (Lopes et al., 2013). Neste sentido a associação de filtros solares físicos e químicos nas formulações, permite aumentar o espetro de ação e assegurar uma proteção ampla e uniforme (Cabral et al., 2013).

Além disso, um bom protetor solar deve ser estável e conservar as suas propriedades quando exposto a variações de temperatura, deve ser fotoestável para permitir uma proteção de longa duração e deve cobrir toda a superfície da pele sem a penetrar, a fim de evitar a exposição sistémica às substâncias presentes na formulação. Não deve causar irritação, sensibilização nem fototoxicidade, uma vez que uma porção significativa do produto acaba por ser absorvida pela pele ou até mesmo ingerida no caso dos protetores solares para aplicação nos lábios. Por fim, deve ser resistente à água e à transpiração, deve apresentar características organoléticas agradáveis para atrair o consumidor e ainda ser compatível com outras formulações cosméticas (Araujo & Souza, 2008)

Apesar dos protetores solares serem considerados seguros e eficazes contra a radiação UV, a incidência de lesões provocadas pelo sol continua a ser um problema bastante atual. Isto deve-se à utilização incorreta dos protetores solares e também à exposição excessiva ao sol, pelo que se torna realmente importante orientar o consumidor em relação à correta aplicação do produto (Latha et al., 2013).

Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS) o protetor solar deve ser aplicado em toda a superfície da pele exposta ao sol, 20 a 30 minutos antes do início da exposição, para permitir a formação de uma película protetora homogénea, e esta aplicação deve ser reforçada de duas em duas horas, preferencialmente se a exposição for prolongada e se a pessoa estiver molhada ou transpirada. Deve-se ainda limitar os períodos de exposição ao sol, evitando as horas de maior calor em que a intensidade da radiação UV é mais elevada, mais precisamente das 11h da manhã às 17h da tarde.

Por fim, a quantidade de protetor solar aplicado na superfície da pele, também influencia a eficácia do produto e por isso recomenda-se a aplicação de 2 mg/cm² (Latha et al., 2013).

6 Formulação dos Protetores Solares

Os protetores solares são preparações para uso tópico constituídas por filtros solares, que representam os ingredientes ativos, incorporados num veículo (Araujo & Souza, 2008).

As características da formulação estão diretamente relacionadas com a eficácia do filtro solar, podendo aumentar ou diminuir a sua capacidade de fotoproteção, desta forma é feita uma seleção criteriosa dos ingredientes a utilizar na formulação bem como do veículo mais adequado para a incorporação do filtro solar (Balogh et al., 2011).

As formulações solares podem ser aplicadas recorrendo a diversas apresentações galénicas como cremes, loções, óleos, geles, sprays e stiks. Os cremes são emulsões do tipo água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A), constituídas por duas fases imiscíveis entre si (Chorilli et al., 2006). A sua estrutura permite a incorporação de ingredientes ativos em ambas as fases e por isso é possível incorporar tanto filtros hidrossolúveis como lipossolúveis, o que permite atingir uma maior eficácia, sendo por isso a apresentação galénica mais utilizada em formulações solares (Flor et al., 2007).

As emulsões O/A apresentam uma fase externa hidrossolúvel, o que confere boa espalhabilidade sobre a superfície da pele, porém são facilmente removidas pela água e transpiração. Por outro lado, as emulsões A/O apresentam uma fase externa com carácter lipossolúvel, o que permite aumentar a aderência da formulação à superfície da pele e consequentemente a sua permanência na mesma. Contudo o aspeto gorduroso característico das emulsões A/O pode ser um impeditivo para o consumidor final. Consequentemente, como alternativa, desenvolveram-se emulsões do tipo água/silicone, com uma fase externa constituída por silicone em vez de óleo, o que representa uma vantagem, na medida em que, confere à formulação solar resistência à água e à transpiração, sem o aspeto gorduroso associado (Chorilli et al., 2006).

Além de melhorar a aparência, durabilidade e consequentemente a eficácia do filtro solar, a utilização de silicones neste tipo de formulações permite ainda reduzir o potencial irritante dos protetores solares na pele, uma vez que a deposição localizada de agentes irritantes é evitada pela boa espalhabilidade que está associada aos silicones. O uso de silicones permite assim aumentar o SPF da formulação solar, sem

ser necessário aumentar a concentração do filtro solar, tornando o produto final mais eficaz e com baixo potencial irritante (Milesi & Guterres, 2002).

Os emolientes, emulsionantes e os agentes filmógenos são frequentemente adicionados às formulações solares com o objetivo de aumentar a sua ação fotoprotetora. Neste sentido os emolientes e emulsionantes atuam sobre a espalhabilidade do filtro solar, permitindo uma distribuição uniforme sobre toda a superfície da pele e simultaneamente apresentam a capacidade de modificar a permeabilidade da pele, aumentando a penetração da formulação através do estrato córneo (Coelho, 2005). Estes componentes apresentam um comportamento diferencial de acordo com o tipo de filtro solar utilizado, pelo que a sua seleção é feita consoante o resultado desejado (Milesi & Guterres, 2002). Por outro lado, os agentes filmógenos apresentam a capacidade de fixar os filtros solares na pele, através da formação de um filme com propriedades hidrorrepelentes, aumentando assim a resistência à água e à transpiração (Cabral et al., 2013).

Desde modo, é bastante claro que durante a formulação de um protetor solar, é realmente importante ter em consideração vários aspetos. Entre eles a escolha do veículo mais apropriado, bem como do(s) filtro(s) solar(es) e dos restantes ingredientes utilizados, uma vez que estes influenciam diretamente a eficácia, segurança, estabilidade e aceitabilidade do produto final, que serão determinantes para o desenvolvimento de um protetor solar mais eficaz (Barel et al., 2009).

7 Filtros Solares

O filtro solar deve dispersar-se facilmente no veículo onde está incorporado e deve ser compatível com os restantes constituintes da formulação, para que a preparação final, quando aplicada na superfície da pele, forme um filme homogéneo e uniforme, com aderência suficiente para resistir à água e à transpiração (Milesi & Guterres, 2002).

De acordo com o mecanismo de ação e o tipo de proteção que oferecem, os filtros solares podem ser classificados em filtros físicos ou inorgânicos cuja ação consiste em refletir e dispersar a radiação UV, através da formação de uma barreira entre a pele e o sol, e em filtros químicos ou orgânicos cuja ação consiste em absorver a energia da radiação UV, impedindo a sua penetração através da pele (Araujo & Souza, 2008).

7.1 Filtros Físicos

Os filtros solares físicos ou inorgânicos são substâncias opacas e inertes, de origem mineral, que apresentam um elevado índice de refração e que por isso mesmo atuam refletindo ou dispersando a radiação UV, formando uma barreira física que permite proteger a pele dos efeitos nocivos desta radiação (Silva & Monteiro, 2016).

Os filtros físicos mais utilizados são os óxidos metálicos como o dióxido de titânio e o óxido de zinco. Estes compostos apresentam uma elevada eficácia e segurança na proteção contra as radiações UV, devido ao seu baixo potencial alergénico, não provocando reações de irritação e sensibilização na pele e ainda devido à sua elevada estabilidade face à possível decomposição química quando expostos à radiação (Lopes et al., 2013). Assim os filtros físicos são considerados mais seguros que os filtros químicos, por apresentarem menor toxicidade, sendo preferencialmente utilizados em crianças e pessoas com pele sensível (Manaia et al., 2013).

Os óxidos metálicos, quando incorporados nas formulações, ficam suspensos pelo que o tamanho da partícula influencia a quantidade de radiação UV refletida, e dependendo desta característica, a proteção pode ocorrer através da reflexão da radiação e/ou através da sua absorção (Balogh et al., 2011)

O óxido de zinco demonstra ser mais eficaz na proteção contra a radiação UVA enquanto que o dióxido de titânio apresenta maior eficácia na proteção contra a radiação UVB, porém a sua combinação permite abranger o espectro da radiação UV, tornando-os assim eficazes na fotoproteção (Sambandan & Ratner, 2011).

Contudo, sob o ponto de vista cosmético, as formulações solares compostas por filtros físicos apresentam um aspeto negativo relacionado com o tamanho das partículas utilizadas, que se reflete na formação de um filme branco e opaco sobre a superfície da pele. Esta característica torna a sua utilização desagradável, pelo que pode comprometer a aceitação do produto por parte do consumidor e consequentemente diminuir o uso de protetores solares, aumentando assim o risco do desenvolvimento de lesões provocadas pela exposição solar (Balogh et al., 2011).

A nanotecnologia pode solucionar esta questão, através da encapsulação dos ativos em nanopartículas, em vez de serem adicionados livremente ao veículo. A diminuição do tamanho das partículas torna a formulação menos opaca, evitando o seu aspeto branco quando aplicada sobre a pele, possibilitando uma distribuição uniforme da mesma. Além disso, esta técnica permite proteger os ativos da degradação química, controlar a sua libertação e aumentar o seu tempo de ação, uma vez que a redução do tamanho das partículas promove a afinidade da formulação pelo estrato córneo, permitindo que esta permaneça na pele durante mais tempo (Silva & Monteiro, 2016).

O tamanho reduzido das partículas favorece a sua penetração através da pele e por isso é extremamente necessário avaliar e controlar o tamanho das partículas durante o processo de produção, visto que o principal objetivo é reter o filtro solar na superfície da pele, mais precisamente no estrato córneo, permeando o mínimo possível para a circulação sistémica. Se o filtro solar permear para as camadas mais profundas da pele e atingir a circulação, então a fotoproteção é perdida. A taxa de permeação depende das propriedades dos compostos utilizados na formulação, das características do veículo e da integridade da pele (Milesi & Guterres, 2002).

Desta forma, verifica-se o avanço de estudos relativamente à nanotoxicidade nas formulações solares, sendo que a sua maioria demonstra que as nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio permanecem nas camadas externas do estrato córneo, sem penetrar na pele. Porém se a estrutura da pele se encontrar comprometida, é possível existir alguma penetração do produto, contudo essa penetração não é suficiente para atingir a derme (Silva & Monteiro, 2016).

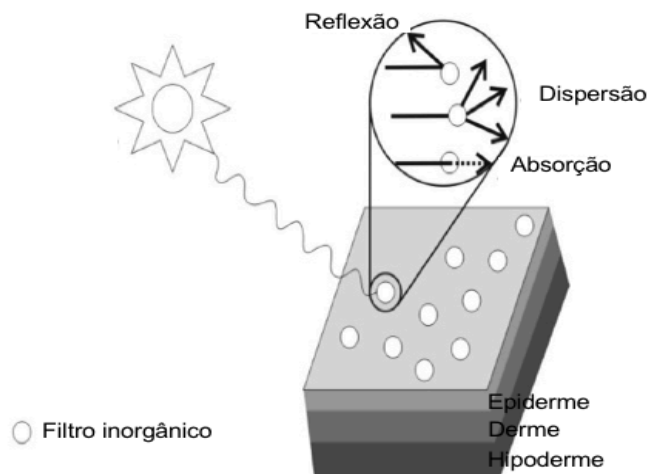


Figura 2: Mecanismo de ação dos filtros solares físicos, adaptado de (Manaia et al., 2013).

7.2 Filtros Químicos

Os filtros solares químicos ou orgânicos são moléculas orgânicas capazes de absorver a radiação UV e transformá-la numa radiação menos energética e por isso menos prejudicial para o organismo. Geralmente estes filtros são compostos aromáticos conjugados com um grupo carbonilo e normalmente possuem um grupo funcional, na posição orto ou para, que funciona como doador ou aceitador de eletrões (Lopes et al., 2013).

Quando a radiação UV incide sobre estas moléculas, ocorre excitação fotoquímica, pelo que a molécula transita do seu estado fundamental de menor energia para um estado excitado de maior energia. De seguida, a molécula regressa ao seu estado fundamental, libertando o excesso de energia absorvida sob a forma de calor (Flor et al., 2007; Araujo & Souza, 2008).

De acordo com o tipo de radiação que absorvem, os filtros orgânicos podem ser classificados em filtros UVA, capazes de absorver radiação com um comprimento de onda compreendido entre 320 nm a 400 nm e filtros UVB capazes de absorver radiação com um comprimento de onda compreendido entre 290 nm a 320 nm (Nascimento et al., 2009).

Os filtros UVB são extremamente eficazes, tendo a capacidade de absorver cerca de 90% da radiação incidente. O PABA foi o primeiro filtro solar autorizado pela *Food and Drug Administration* (FDA), sendo considerado o mais potente na prevenção do eritema solar, porém a sua associação a reações de fotossensibilidade limitou a sua utilização e contribuiu para o desenvolvimento dos derivados do PABA que apresentavam menores reações adversas (Balogh et al., 2011).

Os salicilatos apresentam elevada estabilidade e segurança pelo que são frequentemente adicionados, em concentrações elevadas, à formulação para melhorar a sua substantividade e reduzir a fotodegradação de outros filtros solares, aumentando assim a fotoproteção do produto final (Sambandan & Ratner, 2011).

Por fim destaca-se o octilmetoxicinamato, que corresponde ao cinamato mais utilizado e associado a outros filtros solares, com o objetivo de aumentar o valor de SPF e também controlar a sua instabilidade (Skotarczak et al., 2015).

Entre os filtros UVA destacam-se a oxibenzona e a avobenzona. A oxibenzona é a benzofenona mais utilizada, sendo eficaz na absorção da radiação UVA e também da radiação UVB, no entanto é facilmente oxidável pelo que é responsável por provocar dermatites de contato, o que lhe confere um carácter alergénico, limitando assim a sua utilização. Por sua vez a avobenzona é bastante eficaz na absorção da radiação UVA, no entanto é bastante instável, uma vez que sofre degradação no decorrer da exposição solar, levando assim à diminuição da sua capacidade de fotoproteção. Desta forma, verifica-se a necessidade de desenvolver formulações finais compostas pela combinação de benzofenonas e outros filtros solares, a fim de atingir a estabilidade do produto e garantir a sua eficácia e segurança e uma proteção de largo espectro UVA/UVB (Balogh et al., 2011).

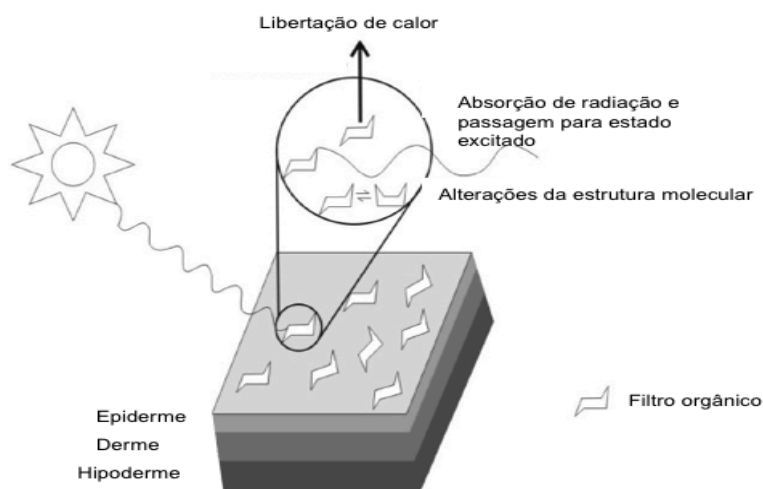


Figura 3: Mecanismo de ação do filtro solar químico, adaptado de (Manaia et al., 2103).

8 Eficácia do Filtro Solar

A eficácia de um filtro solar é determinada pelo SPF que relaciona o tempo de exposição à radiação UV necessário para produzir uma reação eritematosa mínima, ou seja, a Dose eritematogénica mínima (DEM), numa pele protegida com protetor solar e o tempo de exposição à radiação UV necessário para produzir o mesmo efeito numa pele sem proteção, através da fórmula:

$$\text{SPF} = \frac{\text{DEM}^* \text{ na pele protegida}}{\text{DEM}^* \text{ na pele não protegida}}$$

DEM* expressa em Kj/min

Equação 1: Cálculo do Fator de Proteção Solar (Araujo & Souza, 2008).

O SPF constitui uma indicação internacional pelo que no rótulo dos protetores solares é obrigatório indicar, de forma destacada, o número inteiro de proteção solar precedido da sigla “SPF” ou das palavras “Fator de Proteção Solar” e a denominação de Categoria de Proteção (DCP), descritos na tabela 2: (ANVISA, 2012).

Tabela 2: Designação de categoria de proteção (DCP), presente na rotulagem dos protetores solares, relativa à proteção oferecida pelo produto contra a radiação UVB, adaptado da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2012).

Fator de proteção solar	Categoria de proteção	Indicações adicionais não obrigatórias no rótulo
6,0 – 14,9	Proteção baixa	Pele pouco sensível
15,0 – 29,9	Proteção média	Pele sensível
30,0 – 50,0	Proteção alta	Pele muito sensível
50 +	Proteção muito alta	Pele extremamente sensível

Uma vez que o SPF avalia a eficácia de um filtro solar através do grau de proteção da pele contra a formação de eritema solar e sendo a radiação UVB a principal responsável por desencadear este efeito, verifica-se que este método apenas atribui eficácia contra a radiação UVB, pelo que não é possível assumir a mesma para a radiação UVA. Deste modo e com base no conhecimento adquirido ao longo dos anos sobre os efeitos crónicos associados à radiação UVA, tornou-se igualmente importante estabelecer métodos para a determinação da eficácia dos filtros solares contra este tipo de radiação (Stiefel & Schwack, 2015).

Assim, segundo a ANVISA a eficácia de um protetor solar contra a radiação UVA deve ser determinada pelo Fator de Proteção solar, Fator de proteção UVA (FP-UVA) e comprimento de onda crítico. Segundo esta legislação, os protetores solares devem apresentar um SPF mínimo de 6, um FP-UVA correspondente, no mínimo, a 1/3 do valor de SPF indicado no rótulo e um comprimento de onda crítico de, no mínimo, 370 nm (ANVISA, 2012).

8.1 Determinação do Fator de Proteção Solar *in vivo*

A determinação do SPF deve ser realizada através do método *in vivo* baseado nas referências da FDA e da *European Cosmetic, Tolietry and Perfumery Association* (COLIPA) (ANVISA, 2012).

Este método consiste na utilização de voluntários sadios e inicia-se com a aplicação do protetor solar numa determinada zona da pele dos voluntários, de seguida procede-se à irradiação da mesma, cobrindo a zona protegida com protetor e a zona sem proteção. Por fim, observa-se o tempo necessário até à formação de eritema na pele e determina-se o SPF, através da fórmula descrita anteriormente (**equação 1**) (Araujo & Souza, 2008).

Apesar do método *in vivo* ser considerado o mais eficiente e preciso na determinação da eficácia de um protetor solar contra a radiação UVB, este não permite avaliar os restantes efeitos associados à exposição desta radiação, além de que apresenta o risco de desenvolvimento de queimaduras solares graves quando os voluntários são submetidos à radiação. Tendo em consideração estes fatores tem vindo a desenvolver-se métodos *in vitro* alternativos, contudo estes apresentam a limitação de não considerarem a interação real da pele com o protetor solar (Coelho, 2005).

8.2 Determinação do Fator de Proteção UVA e do Comprimento de Onda Crítico

A determinação do FP-UVA deve ser realizada por métodos *in vivo* ou *in vitro*, referenciados pelo guia da *Japanese Cosmetic Industry Association* e da COLIPA respetivamente. No método *in vivo*, denominado *Persistent Pigment Darkening* (PPD), o FP-UVA é determinado pela razão entre a dose mínima pigmentária (DMP) numa pele protegida com protetor solar e numa pele sem proteção, segundo a equação:

$$\text{FP-UVA} = \frac{\text{DMP na pele protegida}}{\text{DMP na pele não protegida}}$$

Equação 2: Cálculo do Fator de Proteção UVA (Souza, 2016).

Este método define a DMP como a dose mínima de radiação UVA necessária para produzir o escurecimento pigmentário persistente da pele, observado 2 a 4 horas após exposição à radiação UVA (ANVISA, 2012).

No método *in vitro*, a determinação do FP-UVA realiza-se através da aplicação do filtro solar numa área definida de um substrato que simula a superfície da pele, seguindo-se

a irradiação do mesmo com um simulador de radiação UV. Por fim determina-se, pelo método de espectofotometria, a transmitância da radiação UV através do substrato, antes e após exposição controlada aos raios UV (COLIPA, 2011; Padera, 2011).

Por fim a amplitude da proteção UV deve ser avaliada através da determinação do comprimento de onda crítico, de acordo com a metodologia descrita pela COLIPA.

O comprimento de onda crítico é definido como o comprimento de onda abaixo do qual 90% dos protetores solares absorvem a radiação UV, entre 290 nm a 400 nm. Quanto maior for o comprimento de onda crítico, maior será a proteção contra a radiação UVA do produto (Padera, 2011; ANVISA, 2012).

A eficácia dos protetores solares não é apenas garantida pela determinação destes padrões, por isso é importante realçar que a quantidade de produto aplicado, o modo e a frequência de aplicação, assim como todos os constituintes da formulação têm influência no efeito do produto final. Neste âmbito, existem outros elementos da formulação que podem ser determinantes na eficácia dos protetores solares, nomeadamente a incorporação de antioxidantes, que podem conduzir a uma maior eficácia da formulação por diferentes fatores individuais ou sinérgicos. Em consequência, esta tem vindo a ser uma estratégia na área da fotoproteção (Schalka & Reis, 2011).

9 Incorporação de antioxidantes em protetores solares

São vários os motivos que conduzem à inclusão de antioxidantes em formulações tópicas. Uma das razões mais comuns para a sua de inclusão, deve-se à possibilidade desses antioxidantes prevenirem a oxidação das formulações e de alguns dos seus constituintes, contribuindo assim para a estabilidade e preservação da formulação final (Rowe et al., 2006).

No que diz respeito à inclusão de antioxidantes em formulações tópicas, esta tem sido considerada uma boa estratégia para melhorar a eficácia das formulações desenvolvidas, nomeadamente no que diz respeito aos protetores solares, pois estes antioxidantes poderão também ser eficazes na prevenção ou reparação dos danos oxidativos induzidos pelas espécies reativas de oxigénio.

Estas espécies reativas de oxigénio são caracterizadas pela existência de um eletrão desemparelhado, o que as torna altamente instáveis e reativas, uma vez que necessitam de interagir com outras moléculas para atingir a sua estabilidade. Esta interação resulta em reações de oxidação – redução, onde se verifica a imposição de um potencial oxidante e/ou redutor por parte das espécies reativas de oxigénio às outras moléculas, em que a espécie reativa de oxigénio pode ceder o seu eletrão desemparelhado, oxidando-se ou então pode receber um eletrão de outra molécula, reduzindo-se (Fontes, 2013).

A interação destas espécies reativas com moléculas estáveis, está na base do desenvolvimento de diversas patologias associadas à exposição solar, como o envelhecimento cutâneo precoce, a imunossupressão e o cancro de pele (Ribeiro et al., 2015).

Ao nível cutâneo, as espécies reativas de oxigénio vão reagir com proteínas (oxidação de proteínas) e lípidos (peroxidação lipídica) constituintes da membrana celular, enzimas e DNA (mutações), podendo originar alterações celulares irreversíveis, responsáveis pelo comprometimento ou até mesmo morte celular (Fries & Frasson, 2007). De forma a controlar os danos causados por estas espécies, o organismo desenvolveu mecanismos de defesa antioxidante, capazes de as neutralizar e assim manter a homeostase. A pele constitui um desses mecanismos de defesa, uma vez que representa uma barreira protetora, para proteger o organismo face às diversas

agressões externas. Desta forma, a pele encontra-se muito exposta ao ataque radicalar, pelo que a defesa antioxidante endógena é frequentemente necessária (Scotti et al., 2007).

No entanto, quando ocorre uma exposição excessiva à radiação UV, ocorre um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, o que leva a um desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes e a ação dos mecanismos de defesa antioxidante, designado por stress oxidativo. Nestes casos, o mecanismo de defesa endógeno torna-se insuficiente, pelo que é necessário recorrer a antioxidantes exógenos, a fim de prevenir ou reparar as lesões oxidativas desencadeadas pela radiação solar (Fries & Frasson, 2007). É neste âmbito, que a inclusão de antioxidantes em formulações solares pode ser uma excelente estratégia para colmatar ou reduzir o impacto desta problemática.

Assim, a incorporação de antioxidantes em formulações solares, tem sido uma estratégia cada vez mais utilizada por parte da comunidade científica, existindo atualmente vários estudos que demonstram a ação sinérgica dos antioxidantes na prevenção de diversos danos na pele.

Estes estudos demonstram o crescente interesse no potencial dos agentes antioxidantes e na sua utilidade quando adicionados a formulações cosméticas, nomeadamente em formulações solares. O objetivo de incorporar compostos com atividade antioxidante em formulações solares, traduz-se na existência de dois mecanismos de proteção distintos e complementares. Assim o processo de fotoproteção inicia-se com a ação dos filtros UV, que representam a primeira linha de defesa da pele, através da dispersão, reflexão e absorção da radiação UV, diminuindo a quantidade de radiação UV que atinge a superfície da pele e termina com a ação dos antioxidantes, que representam a segunda linha de defesa da pele e que permitem aumentar a reserva antioxidante endógena e desta forma neutralizar e eliminar as espécies reativas de oxigénio que não tenham sido bloqueadas pelos filtros solares (Wang et al., 2011).

Desta forma, a aplicação tópica de formulações solares contendo compostos antioxidantes tem demonstrado diversos efeitos benéficos na proteção da pele, o que representa um excelente indicador da utilidade e importância desta associação no desenvolvimento de novas formulações solares (Wang et al., 2011). De uma forma geral, vários estudos têm demonstrado que a combinação de filtros solares, de amplo espectro de ação, com compostos antioxidantes, reduz eficazmente a formação de

espécies reativas de oxigénio, permitindo assim melhores resultados na proteção da pele contra os efeitos agudos e crónicos desencadeados pela radiação UV (Matsui et al., 2009b; Wang et al., 2010)

Adicionalmente, no que diz respeito aos protetores solares, a utilização isolada de um filtro solar origina produtos com fotoproteção limitada tornando-se evidente a necessidade de utilizar uma combinação de filtros físicos e químicos, capazes de proteger a pele contra as radiações UVA e UVB. No entanto, geralmente a associação de filtros solares é instável, comprometendo a estabilidade da formulação solar (Pereira et al., 2015).

Por outro lado, a radiação UV pode também induzir a oxidação e consequente degradação ou alteração do(s) filtro(s) solar(es), contribuindo para a diminuição ou até mesmo perda de eficácia do protetor solar. Além disso, de acordo com o seu mecanismo de ação, os filtros químicos podem conduzir à formação de novos compostos que, por sua vez, se podem tornar inativos (perda da capacidade de absorção da radiação UV) e/ou favorecer a degradação de outros constituintes da formulação solar, comprometendo também a estabilidade da formulação (Jung et al., 2019). Adicionalmente, a fotodegradação do(s) filtro(s) solar(es) pode ainda originar produtos de degradação capazes de provocar reações de sensibilização e irritação da pele. Neste âmbito, a incorporação de antioxidantes neste tipo de formulações pode ser de extrema relevância para prevenir a fotodegradação do(s) filtro(s) solar(es) e assegurar a sua fotoestabilidade (Milesi & Guterres, 2002).

Assim são vários estudos que têm demonstrado os efeitos benéficos da associação de filtros solares com antioxidantes. Nomeadamente no que diz respeito à combinação de mais do que um antioxidante, Lin *et al.* (2003) realizaram um estudo sobre a ação antioxidante da combinação das vitaminas C e E. Para isso, recorreram à aplicação tópica, em animais, de uma formulação contendo 15 % de ácido ascórbico (vitamina C) e 1 % de α -tocoferol (vitamina E), bem como da aplicação individual de cada um dos antioxidantes nas mesmas percentagens individuais. De seguida, irradiaram a superfície da pele com um simulador de radiação UV e determinaram o valor de SPF da formulação em estudo, através da medição da DEM para a pele tratada com as formulações e para a pele não tratada. Apesar das vitaminas, individualmente, serem propensas a oxidar, a sua combinação ajuda na estabilização da formulação. Efetivamente, os resultados deste estudo demonstraram que a combinação dos antioxidantes em estudo reduziu significativamente a formação de eritema na pele e nas

células lesadas, comparado com as formulações individuais, podendo a sua combinação ser muito útil na melhoria da eficiência de protetores solares.

Neste racional, Matsui et al (2009) realizaram um estudo em 5 voluntários com diferentes tipos de pele, com base na aplicação de um protetor solar com SPF 25 contendo a combinação de vitamina E e vitamina C, bem como do mesmo protetor solar mas na ausência de antioxidantes. Com este estudo foi possível verificar que ambos os produtos apresentavam eficácia relativamente à diminuição da expressão das MMP, induzida pela radiação UV, porém o protetor solar contendo a combinação dos antioxidantes apresentou uma redução significativamente maior, quando comparado com o protetor solar isolado.

Fries & Frasson (2007) avaliaram as propriedades antioxidantes de formulações cosméticas anti-envelhecimento, utilizados para prevenir e retardar o envelhecimento precoce da pele. Os autores recorreram à utilização de 3 amostras, sendo que uma apenas continha o antioxidante α -tocoferol (vitamina E), a outra continha a combinação da coenzima Q10 e do α -tocoferol (vitamina E), e a última continha extrato de folhas de Oliveira (*Olea europae*) e avaliaram a capacidade de cada formulação para captar radicais livres. Os resultados demonstraram que todas as amostras apresentam potencial antioxidante, porém a amostra 1, constituída apenas por α -tocoferol (vitamina E), destaca-se significativamente em relação às outras amostras em estudo, uma vez que apresenta uma ação antioxidante bastante superior. O facto da amostra 2, constituída por α -tocoferol (vitamina E) combinado com coenzima Q10, não se destacar relativamente à amostra 1, sugere a necessidade da realização de mais estudos sobre a possível interação entre estes dois antioxidantes e a formulação onde são incorporados, de forma a evitar que estes comprometam o efeito do produto final. Pelo que apesar da combinação de alguns antioxidantes poder conferir claras vantagens para a formulação desenvolvida, estas combinações terão sempre que passar por uma vasta avaliação para garantir a eficiência dessa estratégia.

A incorporação de alguns extratos em protetores solares tem sido outra estratégia vastamente utilizada. Nomeadamente, Gregoris et al. (2011) realizaram um estudo sobre as propriedades dos principais componentes polifenólicos (flavonoides e derivados do ácido cafeico) do extrato de própolis, referenciando a sua elevada capacidade antioxidante e consequente eficácia na prevenção de lesões oxidativas, principalmente através da inibição da peroxidação lipídica provocada pelas espécies

reativas de oxigénio. O autor demonstrou ainda, através da determinação dos parâmetros SPF, relação UVA/UVB e comprimento de onda crítico, que a combinação do extrato de própolis com filtros solares UVA/UVB permite obter um amplo espectro de ação, melhorando assim a fotoproteção do produto final.

Mais recentemente, Divya et al (2015) realizaram um estudo sobre a ação do extrato da amora preta no processo inflamatório induzido pela radiação UV. Este estudo refere que o extrato da amora preta é rico em antocianinas, pertencentes à classe dos flavonoides, o que lhe confere um forte poder antioxidante e por isso mesmo, foi demonstrado que a aplicação tópica deste extrato permite reduzir o eritema, edema e hiperplasia da pele e reduzir a produção de mediadores pró-inflamatórios resultantes do processo de inflamação induzido pela radiação UV, nomeadamente UVB.

Adicionalmente, Pereira et al (2015) concluíram que a associação de antioxidantes a uma combinação de filtros solares permite atingir uma melhor estabilidade da formulação solar. Neste estudo, foram desenvolvidas formulações fotoprotetoras com base numa emulsão óleo em infusão de chá verde ou chá preto, de forma a avaliar a atividade antioxidante previamente conhecida de ambos os extratos. Os resultados obtidos, através da análise dos parâmetros SPF e comprimento de onda crítico antes e após irradiação com radiação UV, demonstraram que ambas as formulações apresentam uma elevada capacidade fotoestabilizadora, em comparação com o placebo contendo os protetores solares, mas sem a presença de extrato, contribuindo assim para melhorar a estabilidade da formulação final.

Como demonstrado nos estudos referenciados a cima, a proteção adicional fornecida pelos compostos antioxidantes sugere o seu efeito benéfico na prevenção dos danos oxidativos, induzidos pela radiação UV. Adicionalmente a inclusão destes compostos nas formulações solares representa também uma ferramenta na melhoria da estabilidade da formulação e dos seus constituintes e por isso mesmo a sua presença constitui uma mais valia. Contudo garantir a total eficácia e segurança, a longo prazo, de formulações que incluem esta combinação, representa um desafio constante. Isto porque as moléculas antioxidantes devem permanecer estáveis e biodisponíveis na formulação final e devem, simultaneamente, penetrar o estrato córneo e permanecer em concentrações adequadas tanto na epiderme como na derme, durante o tempo de ação do protetor solar na pele, a fim de assegurar a máxima proteção (Chen et al., 2012).

Assim, ao contrário dos filtros solares, pretende-se que os antioxidantes sejam absorvidos pela pele e libertados no tecido-alvo, na sua forma ativa, de forma a exercer o seu efeito. A absorção destes compostos é influenciada pela sua estrutura molecular, pelas suas propriedades físico-químicas, pela sua solubilidade e ainda pelo veículo utilizado na formulação que os contém (Fries & Frasson, 2007).

No que diz respeito ao veículo utilizado, recorrer à sua encapsulação em sistemas de nanopartículas pode ser uma estratégia para conduzir ao sucesso da ação dos antioxidantes na pele, aumentando a sua estabilidade, controlando a sua libertação e ainda promovendo a sua afinidade com o estrato córneo, aumentando assim a sua penetração pelas diferentes camadas da pele (Pardeike et al., 2015; Joshi et al., 2018).

A utilização de nanosistemas para a encapsulação de ativos tem vindo a aumentar ao longo do tempo, verificando-se um crescente progresso desta vertente na área da cosmética aliada à fotoproteção (Pardeike et al., 2015). A Lancôme foi das primeiras marcas a lançar para o mercado uma formulação anti-envelhecimento constituída por nanopartículas com vitamina E, que conferia fotoproteção à pele, devido ao forte poder antioxidante da vitamina E associado ao sistema de encapsulação que possibilita uma maior penetração e retenção do ativo nas sucessivas camadas da pele (Sharma & Sharma, 2012). As vantagens da utilização deste tipo de sistemas têm sido evidenciadas por vários autores, sendo que Pardeike et al (2015) demonstrou que a utilização de uma formulação constituída por Coenzima Q10 (antioxidante) encapsulada em transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC) promove o grau de hidratação da pele e permite uma maior penetração do ativo nas diferentes camadas da pele, relativamente à formulação convencional e ainda confere uma elevada proteção do ativo contra a foto oxidação, promovendo assim a estabilidade da formulação e dos seus constituintes.

Apesar do conceito da encapsulação de ativos em nanosistemas ser bastante referenciado, a sua utilização ainda não é muito frequente, não existindo muitos produtos disponíveis no mercado que beneficiam desta estratégia, principalmente no que diz respeito a protetores solares.

Fica assim claro, que são vários os estudos que indicam a utilidade de incorporar antioxidantes em formulações de proteção solar. Na sequência desta conclusão, e ainda no âmbito desta dissertação, procurou-se ainda avaliar quais os principais antioxidantes

que já são atualmente incluídos em alguns dos protetores solares mais comercializados em Portugal.

10 Antioxidantes utilizados nos protetores solares mais comercializados em Portugal

No seguimento deste estudo, procedeu-se inicialmente à pesquisa dos protetores solares mais comercializados em farmácia no contexto Nacional, com o objetivo de identificar quais desses produtos solares continham compostos antioxidantes nas suas formulações e quais os antioxidantes mais utilizados. Neste âmbito, foi possível concluir que as marcas Avène, Bioderma, Piz Buin, Uriage, Isdin e La Roche Posay (**Tabela 3**), representam as marcas de referência para proteção solar, tendo em consideração que se baseiam na inovação associada à garantia de qualidade, eficácia, segurança e tolerância com a pele. A incorporação de antioxidantes como ingredientes ativos nas formulações solares, permite posicionar a proteção solar destas marcas num segmento dermatológico, atribuindo alguma segurança aos profissionais de saúde enquanto prescritores e aconselhadores das respetivas marcas.

Simultaneamente, foram também consideradas algumas das marcas mais comercializadas nas grandes superfícies comerciais, como a Nivea e a Garnier (**Tabela 4**), que por apresentarem uma maior distribuição, apresentam maior acessibilidade para o consumidor, quer em termos logísticos quer económicos. Neste contexto, a marca Nivea apresenta um destaque notório estando entre as marcas mais publicitadas.

Tabela 3: Identificação dos compostos antioxidantes utilizados em formulações solares das marcas mais comercializadas em farmácia: Avène, Bioderma, Piz Buin, Uriage, Isdin, La Roche Posay.

Protetor solar		Antioxidantes
Avène		Vitamina E (α -tocoferol) Oxotiazolidina (Tialidina)
Piz Buin	Moisturizing	Extrato Feverfew PFE (<i>tanacetum parthenium</i>)
	Allergy	
	Ultralight	Vitamina E (α -tocoferol)
Tan & protect		

Tabela 3: (continuação)

Uriage	Bariésun fluído ultra light SPF 50+	
	Bariésun leite SPF 30/50+	
	Bariésun creme SPF 30	
	Bariésun creme normal/ com cor SPF 50+	
	Bariésun creme sem perfume SPF 50+	
	Bariésun creme mineral SPF 50+	Vitamina C
	Bariésun stick invisível SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol)
	Bariésun óleo seco SPF 30/50+	BHT
	Bariésun bruma seca SPF 30	
	Bariésun spray SPF 30/50+	
	Bariésun spray sem perfume SPF 50+	
	Bariésun leite infantil SPF 50+	
	Bariésun spray infantil SPF 50+	
	MAT fluido SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol)
		Extrato de Alcaçuz (<i>Glicirrhiza glabra</i>)
	Stick Mineral SPF 50+	Vitamina C
	Stick labial SPF 30	Vitamina E (α -tocoferol)
		Vitamina A
		BHT
	XP creme SPF 50+	Vitamina C
	Creme mineral infantil SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol)

Tabela 3: (continuação)

Bioderma	Photoderm Max spray SPF 50+	Vitamina C
	Photoderm Max leite SPF 50+	
	Photoderm KID spray SPF 50+	
	Photoderm Max creme SPF 50+	Vitamina C Vitamina E (α -tocoferol)
	Photoderm Aquafluide SPF 50+	
	Photoderm Max stick SPF 50+	
	Photoderm KID leite SPF 50+	
	Photoderm KID mousse SPF 50+	
	Photoderm Max bruma SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol) Hidroxitolueno butilado (BHT)
	Photoderm SPOT SPF 50+	Vitamina C Extrato de Alcaçuz (<i>Glicirrhiza glabra</i>)
	Photoderm mineral	Vitamina E (α -tocoferol)
	Photoderm sensitive	Vitamina E (α -tocoferol) Epigallocatequina galato
	Photerpés stick	Vitamina C Extrato de Alcaçuz (<i>Glicirrhiza glabra</i>) BHT
	Photoderm laser	Vitamina C Extrato de Alcaçuz (<i>Glicirrhiza glabra</i>)
	Photoderm M	Vitamina C Vitamina E (α -tocoferol) Extrato de Alcaçuz (<i>Glicirrhiza glabra</i>)
	Photoderm AR	Vitamina C Extrato de Alcaçuz (<i>Glicirrhiza glabra</i>)

Tabela 3: (continuação)

Isdin	Pediatrics fusion fluid SPF 50+ mineral baby	Vitamina C
	Fusion fluid SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol)
	Fusion fluid mineral SPF 50+	
	Pediatrics lotion spray SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol)
	Lotion spray SPF 50+	
	Pediatrics gel cream SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol)
	Gel cream SPF 50+	BHT
	Transparent spray SPF 50+	
	Transparent spray wet skin SPF 50+	
	Pediatrics fusion water SPF 50	Vitamina C
		Vitamina E (α -tocoferol)
		BHT
La Roche Posay	Gama Anthelios	
		Vitamina E (α -tocoferol)

Tabela 4: Identificação dos compostos antioxidantes utilizados nas formulações solares de duas das marcas mais comercializadas em grandes superfícies comerciais: Nivea e Garnier.

Nivea	Spray protect and bronze SPF 20/30	
	Loção protect and bronze SPF 20/30/50+	Vitamina E (α -tocoferol)
	Spray óleo protect and bronze SPF 20/30	Extrato de Alcaçuz (<i>Glicirrhiza glabra</i>)
	Creme rosto protect and bronze SPF 50+	
	Spray protect and moisture SPF 30/50+	
	Loção protect and moisture SPF 20/30/50+	
	Roll-on protect and moisture SPF 50+	
	Spray óleo cenoura SPF 6	
	Loção cenoura SPF 6	
	Loção óleo SPF 6	
	Spray protect and sensitive SPF 50+	Vitamina E (α -tocoferol)
	Creme rosto anti-age SPF 30	
	Kids roll-on protect and sensitive SPF 50+	
	Kids spray protect and sensitive SPF 50+	
	Kids roll-on hidratante SPF 50+	
	Kids spray hidratante SPF 50+	
	Kids loção hidratante SPF 50+	
	Baby loção hidratante	
Garnier	Gama Ambre Solaire	Vitamina E (α -tocoferol)
	Transparent spray clear protect SPF 15/20/30/50+	Vitamina E (α -tocoferol)
		BHT

Através da avaliação dos diversos protetores solares das marcas em estudo (**tabelas 3 e 4**), foi possível concluir que a vitamina C e a vitamina E representam os antioxidantes mais utilizados neste tipo de produtos.

A vitamina C, denominada por ácido ascórbico, representa um antioxidante hidrossolúvel predominante na pele. A nível celular estimula a produção de colagénio, atuando como cofator das enzimas responsáveis pela sua síntese, conferindo resistência à pele e reforçando a matriz extracelular, melhorando assim a sua função de barreira. Simultaneamente neutraliza as espécies reativas de oxigénio, evitando o seu ataque às células e protegendo a pele de lesões oxidativas, sendo por isso considerada um potente agente antioxidante (Wang et al., 2010). A sua aplicação tópica demonstrou ter um efeito fotoprotetor, contudo para conseguir penetrar através do estrato córneo e exercer as suas funcionalidades, o ácido ascórbico necessita de perder a sua carga iónica e é necessário manter um pH inferior a 3,5, quando incorporado na formulação.

No entanto, nestas condições o ácido ascórbico torna-se muito instável, sendo a eficácia do produto final facilmente perdida e por isso, recorre-se à utilização dos seus derivados, que apesar de apresentarem menor atividade antioxidante, apresentam elevada estabilidade nas formulações (Wang et al., 2010; Chen et al., 2012).

Por sua vez, a vitamina E é um antioxidante lipossolúvel, presente na estrutura lipofílica das membranas celulares. A sua apresentação em α - tocoferol, representa a estrutura mais estável e funcional, sendo por isso a mais utilizada em formulações solares. O α - tocoferol atua como defesa das membranas celulares contra a peroxidação lipídica, através da doação de um átomo de hidrogénio às espécies reativas de oxigénio, tornando-as assim mais estáveis e menos reativas (Fries & Frasson, 2007). Neste processo a vitamina E sofre oxidação e como tal a sua combinação com a vitamina C é bastante utilizada, uma vez que a vitamina C apresenta a capacidade de regenerar a vitamina E para a sua forma ativa, permitindo que esta readquira o seu potencial antioxidante (Chen et al., 2012).

Estas vitaminas correspondem a antioxidantes endógenos, integrantes do sistema de defesa natural do próprio organismo, pelo que a sua incorporação nas formulações solares tem como objetivo fornecer um aporte destes compostos, aumentando assim a sua concentração no organismo e por sua vez, a capacidade de controlar e combater

o stress oxidativo, induzido pela excessiva exposição à radiação UV (Lin et al., 2003; Delinasios et al., 2018).

Como consequência dos diversos estudos científicos desenvolvidos sobre as propriedades e funcionalidades da vitamina C e da vitamina E, atualmente o uso desta associação é muito frequente, uma vez que estas duas vitaminas atuam sinergicamente, de forma regulada e integrada, potenciando assim a ação antioxidante e consequentemente o efeito fotoprotetor da formulação solar (Chen et al., 2012). Segundo Lin et al (2003), a combinação destas duas vitaminas é particularmente eficaz na prevenção de lesões oxidativas, em comparação com a sua utilização isolada, tendo demonstrado a redução de eritema na pele, de lesões celulares que estão na base do fotoenvelhecimento e de lesões ao nível do DNA associadas ao desenvolvimento de cancro de pele.

Através desta pesquisa foi ainda possível verificar que as marcas Bioderma, Uriage, Isdin e Garnier contêm, em alguns dos seus produtos, o antioxidante hidroxitolueno butilado (BHT), porém este composto não é considerado um ingrediente ativo da formulação, na medida em que a sua principal função não se destina diretamente à eliminação das espécies reativas de oxigénio e consequente prevenção das lesões oxidativas mas sim à prevenção da oxidação da formulação bem como da degradação do(s) filtro(s) solar(es), funcionando assim como conservante e contribuindo para a estabilidade e preservação do produto final (Rowe et al., 2006). O BHT é então frequentemente utilizado em cosmética pela sua atividade antioxidante, que permite prevenir e retardar qualquer processo oxidativo da formulação e a consequente formação de ranço, associada à perda de estabilidade e eficácia do produto final (Rowe et al., 2006).

Como referido anteriormente, o desafio constante na área da fotoproteção consiste na pesquisa de novos ingredientes ativos com propriedades promissoras e inovadoras, capazes de atribuir valor à formulação e por conseguinte, maximizar o seu desempenho (Schalka & Reis, 2011). Neste âmbito, é já visível esta preocupação quando se analisa o conteúdo de alguns dos protetores solares estudados. No que diz respeito à Avène, foi recentemente adicionado a todos os seus produtos da gama solar, o composto antioxidante Tialidina, com o intuito de otimizar o produto final. A Tialidina representa o nome comercial do composto ativo oxotiazolidina, um precursor do aminoácido taurina. Este composto, sob o efeito da radiação UV, interage com as espécies reativas de oxigénio para obter a sua conversão de pró-aurina em taurina e

exercer o seu efeito antioxidante e fotoprotetor. Apresenta um amplo espectro de bioatividade, sendo capaz de proteger a pele dos efeitos nocivos desencadeados tanto pela radiação UVA como pela radiação UVB e ainda uma elevada biodisponibilidade e rápida difusão percutânea, após aplicação da formulação sobre a superfície da pele, garantindo uma proteção instantânea (Jagtap & Pardeshi, 2014; T. L. da Silva et al., 2015). Desta forma a proteção antioxidante da marca Avène é assegurada por dois mecanismos de ação distintos e complementares, baseados na difusão rápida para uma ação antioxidante imediata, através da incorporação de Tialidina, e na difusão lenta para uma ação antioxidante prolongada, através da incorporação da vitamina E, atingindo assim um efeito antioxidante mais potente e eficaz (www.eau-thermale-avene.pt).

Relativamente à Piz buin, a procura desta marca pela inovação e obtenção de uma maior eficácia, consistiu na incorporação do extrato da planta *tanacetum parthenium*, designado por *Phartenolide-free Feverfew (PFE)* e patenteado pela empresa responsável pela marca. Esta patente deve-se ao facto deste extrato ser considerado inovador no cuidado da pele e apresentar um efeito de estimulação da atividade antioxidante superior aos extratos de outras plantas (www.pizbuin.com/pt). Na realidade, o *Feverfew* PFE apresenta propriedades suavizantes, anti-inflamatórias e antioxidantes altamente eficazes. Estas propriedades permitem reduzir o eritema na pele, reduzir a libertação de mediadores pró-inflamatórios, através da inibição de enzimas responsáveis pela produção e regulação inflamatória, reduzir a perda de viabilidade celular, através da reparação de lesões induzidas pela radiação UV, atribuir maior resistência às células e reduzir a indução de danos ao nível do DNA (Finkey et al., 2005).

Alguns estudos demonstraram que o extrato *Feverfew* PFE apresenta uma atividade antioxidante bastante superior na eliminação de espécies reativas de oxigénio em comparação com a vitamina C, possibilitando a conservação dos antioxidantes endógenos e conferindo uma elevada proteção à pele. Através de um processo de extração e purificação, foi possível obter o composto ativo isolado e eliminar as substâncias potencialmente irritantes, o que faz com que o extrato *Feverfew* PFE não cause irritação nem reações de sensibilização, quando aplicado topicamente (Southall et al., 2008). Assim, este extrato parece bastante promissor e é um componente de destaque da gama Pizbuin.

No que diz respeito às marcas Bioderma, Uriage e NIVEA, estas recorreram à incorporação do extrato de *Glicirrhiza Glabra*, denominado por alcaçuz. Este extrato contém vários ativos de interesse, incluindo a glicirrizina, o ácido glicirretínico e alguns flavonoides. Ao longo do tempo, o extrato de alcaçuz tem vindo a ser utilizado pelo seu efeito calmante, associado à diminuição de irritações na pele. Atualmente, estudos recentes demonstram ainda que este extrato apresenta outras propriedades benéficas para a pele, destacando-se a sua elevada proteção antioxidante, fornecida pela presença de flavonoides, e a sua ação anti-inflamatória (Hejazi et al., 2017).

Os flavonoides representam uma classe de antioxidantes naturais que se destacam pela sua excelente capacidade de neutralização da ação oxidativa dos radicais livres, conferindo-lhes um possível carácter preventivo no desenvolvimento de patologias, como o fotoenvelhecimento e o cancro de pele (Hejazi et al., 2017). Assim, alguns extratos de plantas podem apresentar, entre diversas outras propriedades, uma potente ação antioxidante e por isso a sua incorporação em formulações solares pode contribuir de forma benéfica para a prevenção de lesões oxidativas na pele, como tem sido comprovado em vários estudos científicos (Matsui et al., 2009).

Estudos recentes demonstraram a contribuição da atividade antioxidante de extratos de plantas, na prevenção dos danos causados pela radiação UV. Segundo os autores Fries & Frasson (2007) diversos extratos, como o extrato da romã (*Punica granatum*, L.), o extrato do chá verde (*Camellia sinensis*) e o extrato de alcaçuz (*Glicirrhiza glabra*), apresentam na sua constituição compostos fenólicos detentores de um forte poder antioxidante, que demonstraram a capacidade de neutralizar as espécies reativas de oxigénio e assim prevenir o stress oxidativo. Neste sentido, a utilização de extratos de plantas em formulações solares tópicas tem sido bastante sugerida como forma de prevenção e tratamento de lesões oxidativas.

Em suma, a análise da gama solar das diferentes marcas em estudo permitiu concluir que todos estes produtos contêm compostos antioxidantes na sua formulação. Destes antioxidantes destacam-se a vitamina C e a vitamina E, utilizados com o intuito de reforçar a defesa antioxidante endógena. Ficou também claro o crescente interesse em incorporar novos compostos antioxidantes inovadores, como os extratos de Alcaçuz (*Glicirrhiza glabra*) e Feverfew PFE (*tanacetum parthenium*), com o objetivo de aumentar a eficácia destes produtos.

No âmbito desta dissertação, foi ainda possível delinear o perfil de escolha do consumidor, da Farmácia Central Park em Linda-a-velha, relativamente à seleção do protetor solar, através da observação das suas preferências no decorrer do estágio curricular na referida farmácia. Este perfil reflete-se essencialmente na solicitação de um protetor solar com características específicas, como uma elevada ação fotoprotetora associada a um valor de SPF 50+, principalmente em famílias com crianças, a utilização da combinação de filtros UVA e UVB, possuir uma textura agradável, não gordurosa e com boa espalhabilidade, a incorporação de compostos antioxidantes, como prevenção do fotoenvelhecimento e cancro de pele, e por fim um produto de prática aplicação e aroma agradável, que possa ser utilizado por toda a família. De uma forma geral, o consumidor pretende usufruir da exposição solar sem que a aplicação do protetor solar seja um incómodo e por isso verifica-se uma tendência em evitar a utilização de protetores solares constituídos exclusivamente por filtros minerais (filtros físicos) devido à sua associação à formação de uma película branca na superfície da pele, com exceção a pessoas com pele muito sensível e intolerante e ainda crianças.

No que diz respeito ao contexto desta dissertação, foi evidente e interessante de constatar o crescente interesse por parte do consumidor em geral, em procurar garantir a presença de antioxidantes nas formulações solares. Foi ainda possível verificar que esta procura se devia à informação atualmente disponível sobre os efeitos nocivos desencadeados pela exposição à radiação UV, principalmente o fotoenvelhecimento e o cancro de pele. Outro fator determinante para este interesse, deve-se à divulgação de que alguns compostos antioxidantes poderão ter uma ação protetora contra estes efeitos nocivos, influenciando assim a escolha do consumidor.

Contudo, continua a ser importante educar a comunidade em geral relativamente aos perigos associados a uma exposição solar excessiva e desprotegida, com o intuito de atribuir valor à utilização do protetor solar, como medida profilática no desenvolvimento de lesões na pele. Sendo essencial transmitir a informação de que é possível aproveitar o sol sem correr riscos desnecessários, no qual o papel do farmacêutico é fundamental.

11 Conclusão

A associação de lesões à exposição excessiva e prolongada à radiação solar é documentada, e por isso a importância da fotoproteção é cada vez mais evidente (Milesi & Guterres, 2002). Na presente dissertação foram abordadas diferentes medidas de fotoproteção que se complementam entre elas, destacando a aplicação tópica do protetor solar e a utilização de roupas e acessórios capazes de proteger a pele das agressões induzidas pela radiação solar.

Atualmente a utilização de filtros solares representa a principal linha de defesa da pele exógena face aos efeitos agudos e crónicos desencadeados pela radiação UV. No entanto, vários estudos científicos têm demonstrado cada vez mais evidências de que a utilização isolada do(s) filtro(s) solar(es) é insuficiente para garantir a máxima proteção da pele, mesmo quando se verifica a associação de filtros UVA e UVB (Matsui et al., 2009). Neste sentido, observa-se o desenvolvimento de novas formulações solares, visando o aumento da sua eficácia, qualidade, segurança e por fim aceitação por parte do consumidor, tendo em consideração que estes parâmetros constituem ferramentas fundamentais na proteção da pele (Balogh et al., 2011). Posto isto, surgiu a necessidade de incorporar novos ingredientes ativos às formulações solares, com o intuito de potenciar o seu efeito fotoprotetor e otimizar o produto final (Matsui et al., 2009).

Uma das tendências recentes na área da fotoproteção consiste na associação de compostos antioxidantes ao(s) filtro(s) solar(es), aumentando a estabilidade da associação de filtros UVA e UVB, aumentando a proteção da pele contra as espécies reativas de oxigénio e assim prevenindo lesões oxidativas e combatendo o fotoenvelhecimento, bem como, a incidência de cancro de pele (Ribeiro et al., 2015).

Além de possibilitarem o aumento do SPF do produto, os antioxidantes também podem ser adicionados à formulação, com o objetivo de melhorar a sua fotoestabilidade, prevenindo e retardando qualquer reação de oxidação e consequente formação de ranço e ainda prevenir a degradação do(s) filtro(s) solar(es) quando expostos à radiação UV. Neste contexto os antioxidantes não são classificados como ingredientes ativos da formulação, uma vez que a sua principal função não se destina diretamente à proteção da pele, mas sim à proteção da formulação e dos seus constituintes, funcionando como

conservante e contribuindo para a estabilidade e preservação do produto final (Rowe et al., 2006).

O presente estudo permitiu ainda avaliar os principais antioxidantes contidos nas marcas de protetores solares mais comercializadas a nível Nacional, principalmente no contexto de farmácia comunitária. Foi possível concluir que todas as gamas solares contêm na sua constituição a presença de antioxidantes, com diferentes funcionalidades, sendo a utilização das vitaminas E e C predominante em quase todas as marcas. Atualmente já é notória a preocupação de algumas marcas em encontrar produtos inovadores com atividade antioxidante, tais como a utilização de extratos de plantas, com reconhecida atividade antioxidante, capazes de acrescentar valor à formulação final e associar a inovação à garantia de qualidade e eficácia do protetor solar.

Assim, e na consequência desta dissertação, é evidente a relevância, a contribuição e as vantagens associadas à incorporação de compostos antioxidantes na melhoria de formulações solares, sendo claro que muito estudos continuarão a ser desenvolvidos com este objetivo claro.

Bibliografia

- ANVISA. (2012). *Approves the Mercosul Technical Regulation on Sun Protectors in Cosmetics and gives other measures. Diário Oficial da República do Brasil* (Vol. 4 Jun 2012).
- Araujo, T. S. de, & Souza, S. O. de. (2008). Protetores Solares e os Efeitos da Radiação Ultravioleta. *Scientia Plena*, 4(11), 1–7.
- Balogh, T. S., Velasco, M. V. R., Pedriali, C. A., Kaneko, T. M., & Baby, A. R. (2011). Proteção à radiação ultravioleta: Recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4), 732–742.
- Barel, A. O., Paye, M., & Maibach, H. I. (2009). *Cosmetic Science and Technology Third Edition Third Edition*.
- Barresi, C., Stremnitzer, C., Mlitz, V., Kezic, S., Kammeyer, A., Ghannadan, M., ... Eckhart, L. (2011). Increased sensitivity of histidinemic mice to UVB radiation suggests a crucial role of endogenous urocanic acid in photoprotection. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(1), 188–194.
- Beissert, S., & Loser, K. (2008). Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochemistry and Photobiology*, 84(1), 29–34.
- Cabral, L. D. D. S., Oliveira, S. De, & Partata, A. K. (2013). Filtros solares e fotoprotetores – uma revisão. *Infarma Ciências Farmacêuticas*, 25(2), 107–110.
- Chen, L., Hu, J. Y., & Wang, S. Q. (2012). The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(5), 1013–1024.
- Chorilli, M., Udo, M. S., Cavallini, M. E., & Leonardi, G. R. (2006). Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS®. *Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada*, 27(3), 237–246.
- Coelho, L. C. de S. (2005). *PROTETOR SOLAR : DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA*.
- COLIPA. (2011). In Vitro Method for the Determination of the UVA Protection Factor and “Critical Wavelength” Values of Sunscreen Products. *Guidelines*, 29.
- Delinasios, G. J., Karbaschi, M., Cooke, M. S., & Young, A. R. (2018). Vitamin E inhibits the UVAI induction of “light” and “dark” cyclobutane pyrimidine dimers, and oxidatively generated DNA damage, in keratinocytes. *Scientific Reports*, (April 2017), 1–12.
- Dupont, E., Gomez, J., & Bilodeau, D. (2013). Beyond UV radiation: A skin under

- challenge. *International Journal of Cosmetic Science*, 35(3), 224–232.
- Finkey, M. B., Southall, M., Lyte, P., & Pinto, J. (2005). Parthenolide-free feverfew extract protects the skin against ultraviolet damage and inflammation, 2005.
- Flor, J., Davolos, M. R., & Correa, M. A. (2007). *Protetores Solares*, 30(1), 153–158.
- Fontes, I. J. G. (2013). *ANTIOXIDANTES COMO SUBSTÂNCIAS COSMETOLOGICAMENTE ATIVAS*.
- Fries, A. T., & Frasson, A. P. Z. (2007). Avaliação da atividade antioxidante de cosméticos anti-idade. *Revista Da Rede de Ensino FTC*, (12), 1–8.
- Gabrijelcic, H., Urbas, R., Sluga, F., & Dimitrovski, K. (2009). Influence of Fabric Constructional Parameters and Thread Colour on UV Radiation Protection, 17(1), 46–54.
- Gambichler, T., Laperre, J., & Hoffmann, K. (2006). The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.
- Gibbs, N. K., & Norval, M. (2011). Urocanic acid in the skin: A mixed blessing. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(1), 14–17.
- Hejazi, I. I., Khanam, R., Mehdi, S. H., Bhat, A. R., Rizvi, A. M. M., Islam, A., ... Athar, F. (2017). New insights into the antioxidant and apoptotic potential of Glycyrrhiza glabra L. during hydrogen peroxide mediated oxidative stress : An in vitro and in silico evaluation. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 94, 265–279.
- Hirata, L. L., Sato, M. El., & Santos, C. A. de M. (2004). radicais livres e o envelhecimento cutâneo. *Progress in Neurobiology*, 23(2), 146–158.
- Jagtap, R. M., & Pardeshi, S. K. (2014). Antioxidant activity screening of a series of synthesized 2-aryl thiazolidine-4-carboxylic acids. *Der Pharmacia Lettre*, 6(3), 137–145.
- Joshi, H., Hegde, Aswathi, R., Shetty, P. K., Gollavilli, H., Managuli, R. S., Kalthur, G., & Mutalik, S. (2018). Sunscreen creams containing naringenin nanoparticles: Formulation development and in vitro and in vivo evaluations, 0–2.
- Jung, K., Seifert, M., & Herrling, T. (2019). Antioxidants for the stabilization of sunscreen, (January 2012).
- Latha, M. S., Martis, J., Shobha, V., Shinde, R. S., Bangera, S., Krishnankutty, B., ... Kumar, B. R. N. (2013). Sunscreening agents: A review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 6(1), 16–26.
- Lim, H. W., Arellano-Mendoza, M. I., & Stengel, F. (2017). Current challenges in photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), S91–S99.
- Lin, J., Selim, A. M., Shea, C. R., Grichnik, J. M., Omar, M. M., Monteiro-riviere, N. A.,

- & Pinnell, S. R. (2003). UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E, 1–9.
- Linares, M. A., Zakaria, A., & Nizran, P. (2015). Skin Cancer, 42, 645–659.
- Lopes, F. M., Batista, K. D. A., & Cruz, R. de O. da. (2013). Radiação ultravioleta e ativos utilizados nas formulações de protetores solares, 16, 183–199.
- Manaia, E. B., Kaminski, R. C. K., Corrêa, M. A., & Chiavacci, L. A. (2013). Inorganic UV filters. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(2), 201–209.
- Matsui, M. S., Hsia, A., Miller, J. D., Hanneman, K., Scull, H., Cooper, K. D., & Baron, E. (2009a). Non-Sunscreen Photoprotection : Antioxidants Add Value to a Sunscreen. *Journal of Investigative Dermatology*, 14(1), 56–59.
- Matsui, M. S., Hsia, A., Miller, J. D., Hanneman, K., Scull, H., Cooper, K. D., & Baron, E. (2009b). Non-sunscreen photoprotection: Antioxidants add value to a sunscreen. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 14(1), 56–59.
- Melo, M. M., & Ribeiro, C. S. de C. (2015). New Considerations on the Photoprotection in Brazil: Literature Review. *Revista Ciências Em Saúde*.
- Milesi, S. S., & Guterres, S. . (2002). Fatores determinantes da eficácia de fotoprotetores. *Caderno de Farmácia*, 18(2), 81–87.
- Mota, J. P. (2006). *Classificação de fototipos de pele: Análise Fotoacústica versus Análise Clínica*.
- Nascimento, C. S., Nunes, C. L. C., Lima, A. A. N. de, Júnior, S. G., & Neto, P. J. R. (2009). Incremento do FPS numa formulação de protetor solar utilizando extratos de própolis verde e vermelha., 90(4), 334–339.
- Ortiz, A. A., Yan, B., & D'Orazio, J. A. (2014). Ultraviolet radiation, aging and the skin: Prevention of damage by topical cAMP manipulation. *Molecules*, 19(5), 6202–6219.
- Padera, F. (2011). Sunscreen Testing According to COLIPA 2011 / FDA Final Rule 2011 Using UV / Vis LAMBDA Spectrophotometers, 1–9.
- Pardeike, J., Hommoss, A., & Muller, R. H. (2015). Lipid nanoparticles (SLN,NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Fresenius Environmental Bulletin*, 24(9A), 3025–3028.
- Pereira, M., Pereira, N., Rosado, C., Oliveira, C. A. de, Peres, D. D., Araújo, M. E., ... Almeida, T. S. (2015). Photostabilization of sunscreens by incorporation of tea as the external phase, 107–116.
- Pillai, S., Oresajo, C., & Hayward, J. (2005). Ultraviolet radiation and skin aging: Roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation - A review. *International*

- Journal of Cosmetic Science*, 27(1), 17–34.
- Rastogi, R. P., Richa, Kumar, A., Tyagi, M. B., & Sinha, R. P. (2010). Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of Nucleic Acids*, 2010.
- Ribeiro, J. A. O., Andrade, jessica T. de, & Gignoli, L. C. E. (2015). Associação Dos Filtros Solares Com Antioxidantes Na Prevenção Do Envelhecimento Cutâneo, 38–46.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.
- Sambandan, D. R., & Ratner, D. (2011). Sunscreens: An overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(4), 748–758.
- Schalka, S., & Reis, V. M. S. dos. (2011). Fator de proteção solar: Significado e controvérsia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(3), 507–515.
- Scotti, L., Scotti, M. T., Cardoso, C., Pauletti, P., Castro-Gamboa, I., Bolzani, V. da S., ... Ferreira, E. I. (2007). Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(2), 153–166.
- Sharma, B., & Sharma, A. (2012). FUTURE PROSPECT OF NANOTECHNOLOGY IN DEVELOPMENT OF ANTI-AGEING FORMULATIONS, 4(3).
- Silva, T. L. da, Miolo, L. M. F., Sousa, F. S. S., Brod, L. M. P., Savegnago, L., & Schneider, P. H. (2015). New thioureas based on thiazolidines with antioxidant potential. *Tetrahedron Letters*, 56(48), 6674–6680.
- Silva, L. S., & Monteiro, M. S. (2016). Avaliação da Segurança de Nanopartículas de Dióxido de Titânio e Óxido de Zinco em Formulações Antissolares. *Revista Virtual de Química*, 8(6), 1963–1967.
- Skotarczak, K., Osmola-Mankowska, A., Lodyga, M., Polanska, A., Mazur, M., & Adaski, Z. (2015). Photoprotection Facts and controversis, 98–112.
- Southall, M. D., Kaur, S., & Mahmood, K. (2008). Feverfew PFE Reduces DNA Damage and Induces DNA Repair Processes.
- Souza, C. (2016). *Desenvolvimento e avaliação da eficácia clínica de fotoprotetores com ação em toda a região do espectro solar*.
- Stiefel, C., & Schwack, W. (2015). Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety , sensitization processes and regulatory aspects, 2–30.
- Sureda, A., Capó, X., Busquets-cortés, C., & Tejada, S. (2018). Acute exposure to sunscreen containing titanium induces an adaptive response and oxidative stress in *Mytilus galloprovincialis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 149(November 2017), 58–63.

- Surman, L. L., Barbosa, L. M. Q., Siqueira, S. D. V. S., Silva, K. G. ., Oliveira, A. G., & Egito, E. S. T. (2009). Potencialidades de veículos microemulsionados para fotoprotetores físicos, 28(1), 133–140.
- Svobodova, A., Walterova, D., & Vostalova, J. (2006). UltravioletLTRAUVIOLET LIGHT INDUCED ALTERATION TO THE SKIN, 150(1), 25–38.
- Tofetti, M. H. de F. C., & Oliveira, V. R. de. (2006). The importance of the use of sunblocker to prevent the photoaging and skin cancer.
- Tran, T. N. T., Schulman, J., & Fisher, D. E. (2008). UV and pigmentation: Molecular mechanisms and social controversies. *Pigment Cell and Melanoma Research*, 21(5), 509–516.
- Vieira, A. C. Q. de M., Medeiros, L. de A., Palácio, S. B., Lyra, M. A. M. de, Alves, L. D. S., Rolim, L. A., & Neto, P. J. R. (2011). Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmecêutica para o cuidado antienvhecimento. *Rev. Bras. Farm*, 92(3), 80–89.
- Wang, S. Q., Balagula, Y., & Osterwalder, U. (2010). Photoprotection: A review of the current and future technologies. *Dermatologic Therapy*, 23(1), 31–47.
- Wang, S. Q., Osterwalder, U., & Jung, K. (2011). Ex vivo evaluation of radical sun protection factor in popular sunscreens with antioxidants. *Journal of American Dermatology*, 65(3), 525–530.
- Watson, M., Holman, D. M., & Maguire-Eisen, M. (2016). Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Seminars in Oncology Nursing*, 32(3), 241–254.